

ОСОБАЯ ФОРМА ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ, ИНДУЦИРОВАННАЯ МАЛЫМИ ДОЗАМИ РАДИАЦИИ. АНАЛИЗ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЭНДОТЕЛИИ КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА КРЫСЫ

Бычкова И.Б.¹, Степанов Р.П.¹, Федорцева Р.Ф.², Алексеева С.С.¹

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова¹

МЧС России, Санкт-Петербург;

*Учреждение Российской академии медицинских наук научно-исследовательского института экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН²,
Санкт-Петербург, Россия*

Работа представляет собой фрагмент многолетних исследований, в которых обнаружены особые видонеспецифические клеточные эффекты малых доз, отличающиеся от известных радиационных эффектов массовостью, дозозависимостью, консерватизмом и проявлением вне связи с митозом ((так называемые «альтернативные эффекты»: (АЭ) <http://irbb.ucoz.ru>)).

Рассмотрена в форме краткого обзора закономерность развития ультраструктурной патологии в эндотелии капилляров миокарда крыс, облученных рентгеновскими лучами в малых и более высоких дозах. Взрослые самцы белых беспородных крыс были подвергнуты общему облучению рентгеновскими лучами в дозах 0,5, 2,25 и 4,5 Гр.

Материал и методы исследования. Материал для электронной микроскопии брали из разных участков миокарда в ближайшие (1–48 час), более отдаленные (4–30 сут.) и поздние (3–18 мес.) сроки после воздействия.

Контролем служили одновозрастные крысы, которых содержали в тех же условиях, что и подопытных. Для выявления АЭ в качестве наиболее надежных морфологических критериев были выбраны: отчетная дегенерация, внутриклеточный лизис и изолированное повреждение митохондрий [1–3].

Эндотелий сосудов, как и другие малообновляющиеся ткани относят к категории радиорезистентных [5].

Хромосомных аббераций в нем не наблюдали даже при дозах локального

облучения порядка 30 Гр [3].

Результаты и их обсуждение. Между тем результаты суммирования изучаемых нарушений для контроля и наименьшей из использованных доз – 0,5 Гр показали, что у подопытных крыс выход клеток с ультраструктурной патологией в среднем более чем на порядок превышает соответствующий уровень в контроле.

Этот эффект возникает в ранние сроки после облучения и затем сохраняется примерно на одном и тоже уровне на протяжении года (табл. 1).

Таблица 1 - Общее содержание учитываемых дефектных клеток (%) на разных временных точках у контрольных животных

Время наблюдения, сутки	$M \pm m$	Время наблюдения, сутки	$M \pm m$	Время наблюдения, сутки	$M \pm m$
1/4	$1,5 \pm 0,9$	30	$0,7 \pm 0,6$	275	$1,3 \pm 0,4$
1	$1,4 \pm 0,6$	90	$1,5 \pm 0,5$	365	$1,7 \pm 0,5$
10	0,44	183	$1,5 \pm 1,0$	548	$1,5 \pm 0,4$

Таблица 2 - Общее содержание учитываемых дефектных клеток (%) на разных временных точках после общего облучения животных в дозе 0,5 Гр

Время наблюдения, сутки	Число животных и количество исследованных клеток (min-max)	$M \pm m$	Время наблюдения, сутки	Число животных и количество исследованных клеток (min-max)	$M \pm m$
1/24	3,126-408	$17,7 \pm 6$	10	3,137-159	$35,6 \pm 11$
1/4	3,133-159	$15,9 \pm 2$	20	4,97-153	$19,9 \pm 4$
1/2	3,189-296	$16,8 \pm 6$	30	4,105-137	$27,6 \pm 10$
1	3,95-159	$17,4 \pm 6$	90	1,104-149	$13,5 \pm 0,5$
2	3,102-117	$10,2 \pm 3$	360	5,3-237	$15,0 \pm 5$
4	4,122-257	$10,2 \pm 3$			

На рисунке 1 демонстрируется дозозависимость этих изменений.

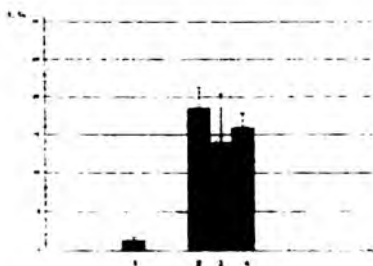


Рис 1. Средние величины встречаемости поврежденных эндотелиоцитов (Э, %) и срок наблюдения с доверительными границами ($P=0.05$) в контроле (1) и после общего облучения в дозах 0,5, 2,25 и 4,5 Гр (2, 3, 4).

Мы видим, что при увеличении дозы от 0,5 до 4,5 Гр (т.е. примерно на порядок) степень повреждения не возрастает. В описанных исследованиях судьбы клеток, несущих учитываемые повреждения, чаще всего оставалась неясной.

Они могли либо погибать от прогрессии повреждения (особенно в случае отечной дегенерации), либо репарироваться, либо тот или иной срок сохраняться в составе ткани. Поэтому в работах [2 как обзор] анализировали закономерности выхода клеток с необратимыми нарушениями ультраструктуры, заведомо приводящими клетки к гибели.

В этих наблюдениях учитывали частоту встречаемости эндотелиоцитов с признаками генерализованной деструкции органоидов, повреждением плазмолеммы и разрушением ядерных структур.

Оказалось, что и в этом случае наблюдается такой же характер изменений, что и в предыдущих.

На рисунке 2 видно, что при всех вариантах облучения (в том числе при относительно малой дозе 0,5 Гр) имеет место значительное повышение выхода нежизнеспособных эндотелиоцитов по сравнению с контролем.

Динамика изменений оказалась такой же, как было описано выше.

Эффект возникал уже в ранние сроки после воздействия, а затем наблюдался на протяжении длительного времени.

В большом диапазоне использованных доз (0,5–4,5 Гр) значительного увеличения степени учитываемых изменений не произошло.

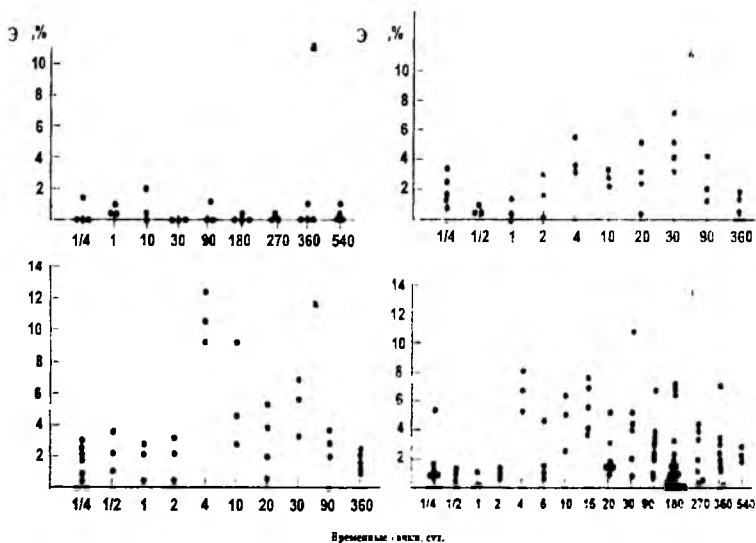


Рис. 2. Частота встречаемости нежизнеспособных эндотелиоцитов (Э, %) в капиллярах миокарда intactных крыс (а) и крыс, облученных в дозах 0,5 (б), 2,5 (в) и 4,5 (г) Гр. Каждая точка соответствует данным, полученным для одного животного.

Нежизнеспособные клетки с тяжелой ультраструктурной патологией подвергаются десквамации и элиминируются [3]

Изложенное позволяет говорить о том, что на протяжении многомесячных наблюдений нежизнеспособные клетки систематически появляются *de novo*. Такая ситуация возможна лишь в том случае, если примененные воздействия индуцируют в клеточных популяциях некие массовые стабильные латентные (скрытые) изменения, проявляющиеся в повышении предрасположенности клеток к гибели.

Устойчивое повышение выхода погибающих эндотелиоцитов и низкая пролиферативная активность эндотелия приводили к постепенному снижению численности клеток в популяции. При использованных дозах, в том числе 0,5 Гр, в местах десквамации погибших клеток систематически появлялись дефектные

участки (при сохранении неклоточного слоя капилляров).

Эти "дырчатые" участки ликвидировались за счет увеличения расплывания соседних неповрежденных (или мало поврежденных) клеток, что приводило к истончению данных участков эндотелия. Число истонченных участков со временем росло. Происходила постепенная депопуляция эндотелиальной выстилки [3].

Заключение. Данные такого рода можно, по-видимому, сопоставить с появлением в отдаленные сроки после облучения в относительно малых дозах разнообразных нарушений микроциркуляции (разрывы стенок капилляров с микрокровоизлияниями, образование микротромбов, нарушение кровотока в отдельных участках капиллярной сети, сокращение ее плотности) (см. схему на рис. 3).

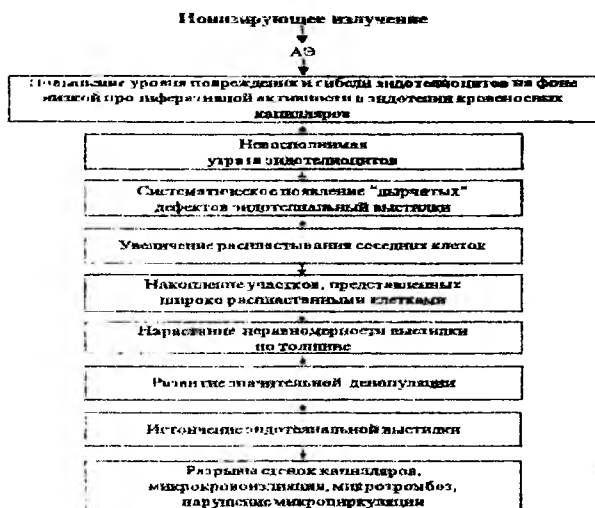


Рис. 3 Схема развития депопуляции в кровеносных капиллярах миокарда крысы после общего облучения в дозах 0,5–4,5 Гр.

Предполагается, что из патологических изменений, наблюдаемых в эндотелии, этому могут способствовать закупорка или сужение просвета капилляров разбухающими при отеке эндотелиоцитами, а также десквамация

гибнущих эндотелиоцитов с сопутствующим разрывом базального слоя капилляра.

Развитие этих изменений, как следует из анализа материала, подчиняется обнаруженным нами закономерностям [2].

Тем самым появляются некоторые новые экспериментальные обоснования результатам клинических наблюдений о повышении риска развития сосудистой патологии в отдаленные сроки после облучения в малых дозах. Молекулярно-генетические механизмы АЭ остаются не известными. В общей форме они могут быть, по-видимому, отнесены к категории эпигеномных изменений [5].

Литература:

1. Бычковская, И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах. Радиационная биология. Радиозэкология. 2002. Т. 42, № 1. С. 20–35.
2. Бычковская, И.Б., Федорцева Р.Ф., Антонов П.В., Алексанин С.С., Никифоров А.М. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах // СПб.: «СПИКС» 2006. 150 с (<http://irbb.ucoz.ru>)
3. Воробьев, Е.И., Степанов, Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. – М.: Энергоатомиздат, 1985. 124 с.
4. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 549 с.
5. Jablonka E., Lamb M.J. The inheritance of acquired epigenetic variation. J. Theor. Biol., Vol. 139. P. 69– 83.